

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :
(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

2 383 157

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 78 06279

(54) Dérivés de chalcone, leur procédé de préparation et leur application en thérapeutique.

(51) Classification internationale (Int. Cl.²) : C 07 C 65/20; A 61 K 31/12, 31/365;
C 07 C 49/84, 143/38; C 07 D 307/88.

(22) Date de dépôt 6 mars 1978, à 14 h 18 mn.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : *Demandes de brevets déposées en Grande-Bretagne le 7 mars 1977, n. 11.339/1977 et le 6 août 1977, n. 35.925/1977 au nom de la demanderesse.*

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — «Listes» n. 40 du 6-10-1978.

(71) Déposant : Société dite : BIOREX LABORATORIES LIMITED, résidant en Grande-Bretagne.

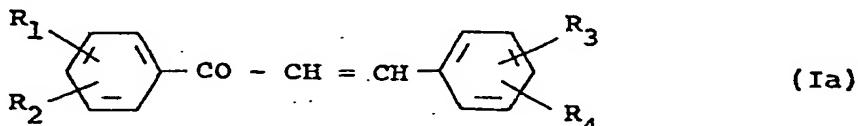
(72) Invention de :

(73) Titulaire : *Idem* (71)

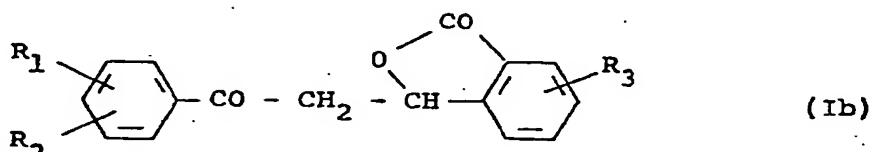
(74) Mandataire : Cabinet Lavoix, 2, place d'Estienne-d'Orves, 75441 Paris Cedex 09.

La présente invention est relative à de nouveaux dérivés de chalcone utilisables en thérapeutique ainsi qu'à un procédé pour leur préparation.

5 Les nouveaux dérivés de chalcone suivant l'invention sont des composés répondant aux formules générales:



10 et



15

dans lesquelles:

R_1 représente un groupe hydroxyle, acide carboxylique ou acide sulfonique ou un radical carboxyalcoxy ou sulfoalcoxy;

15 R_2 et R_3 , qui peuvent être identiques ou différents, représentent des atomes d'hydrogène ou d'halogène, des groupes hydroxyle ou des 20 radicaux alcoxy; et

25 R_4 représente un radical alcoyle, hydroxyalcoyle, alcoxy, carboxy-alcoxy, sulfoalcoxy ou carboxyalcoylcarbonyloxyalcoyle, ou un groupe acide carboxylique ou acide sulfonique sous réserve que les composés répondant à la formule générale (Ia) contiennent toujours au moins un groupe acide carboxylique ou acide sulfonique;

ainsi que les sels minéraux et organiques non toxiques desdits composés qui contiennent au moins un groupe acide carboxylique ou acide sulfonique.

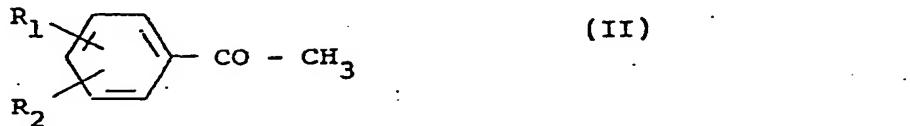
Il est à prévoir que la double liaison éthylénique des nouveaux 30 dérivés de chalcone (Ia) est sous la forme trans thermodynamiquement plus stable.

Les radicaux carboxyalcoxy R_1 et R_4 répondent de préférence à la formule $-O-\overset{\leftarrow}{CH}_2-\vec{n}-COOH$ dans laquelle n représente un nombre entier égal ou supérieur à 1 et de préférence de 1 à 3.

35 Les radicaux alcoyle, hydroxyalcoyle et alcoxy constituant ou formant une partie des substituants dans les nouveaux composés suivant la présente invention contiennent de préférence jusqu'à 6 atomes de carbone et, mieux, contiennent jusqu'à 3 atomes de carbone.

Les nouveaux composés suivant la présente invention peuvent être 40 préparés, par exemple, en condensant un dérivé d'acétophénone répon-

dant à la formule générale:



dans laquelle R_1 et R_2 ont les significations précitées, avec un aldéhyde répondant à la formule générale:



dans laquelle R_3 et R_4 ont les significations précitées.

Cette réaction de condensation est de préférence effectuée en présence d'une base forte, par exemple un hydroxyde de métal alcalin, dans un milieu aqueux or hydro-organique.

10 On peut effectuer la réaction à une température comprise entre la température ambiante et le point d'ébullition du mélange réactionnel.

Lorsqu'on obtient un produit dans lequel R_4 est un radical hydroxyalcoyle, on peut éventuellement le faire ensuite réagir avec un dérivé réactif approprié d'un acide alcane-dicarboxylique, afin d'obtenir le composé carboxyalcoylcarbonyloxyalcoylé correspondant.

Lorsque R_4 est un groupe carboxyle en position ortho, on peut éventuellement ensuite lactoniser le produit, afin d'obtenir un composé répondant à la formule générale (Ib).

20 Comme le produit obtenu contient au moins un groupe acide carboxylique ou sulfonique libre, on peut éventuellement le faire ensuite réagir avec une base minérale ou organique non toxique, afin d'obtenir le sel correspondant.

Les exemples non limitatifs suivants sont donnés à titre d'illustration de la présente invention.

Exemple 1

a) On dissout 50 g d'acide m-toluique dans 750 ml de méthanol et on ajoute 15 ml d'acide sulfurique concentré. On chauffe le mélange réactionnel au reflux pendant 3 heures, après quoi la chromatographie en couche mince (CCM) (éther de pétrole/dichlorométhane/acétone 6/3/1 vol/vol/vol) indique que l'estérification est terminée. On réduit la solution au 1/3 de son volume à l'aide d'un évaporateur rotatif, on dilue à l'eau et on extrait au chloroforme. On lave l'ex-

trait organique à l'aide d'une solution aqueuse de bicarbonate de sodium afin d'éliminer toutes traces d'acide, puis à l'eau jusqu'à neutralité des lavages aqueux. On sèche ensuite l'extrait sur sulfate de sodium anhydre. Par élimination du solvant on obtient une huile presque incolore qu'on distille sous la pression de la trompe à eau, obtenant ainsi une fraction principale (éb. 120-121°C/14 mm de Hg). Rendement: 48,1 g de m-toluate de méthyle. La CCM indique que le produit est pur; le spectre IR indique une absorption correspondant à l'ester mais pas d'absorption correspondant à l'acide.

10 b) On introduit 32,7 g de m-toluate de méthyle dans un ballon de 1 litre à fond rond muni d'un agitateur mécanique. On ajoute 340 ml d'acide acétique cristallisable, puis 339 ml d'anhydride acétique, et on refroidit ensuite le mélange réactionnel à 0°C (bain glace/sel). On ajoute lentement 51 ml d'acide sulfurique concentré, en s'assurant 15 que la température ne dépasse pas 6°C; l'addition prend environ 2 heures. Lorsque tout l'acide a été ajouté, on refroidit à nouveau le mélange réactionnel à 0°C et on ajoute peu à peu 60 g de trioxyde de chrome, en s'assurant que la température ne s'élève pas au-dessus de 5°C. Lorsque l'addition est terminée, on laisse le mélange réactionnel venir à 10°C pendant 10 minutes, puis on le verse sur 2,5 litres d'eau glacée. On laisse le mélange résultant reposer pendant 30 minutes, on filtre, on lave à l'eau et on presse jusqu'à ce qu'il soit sec, obtenant ainsi 25,8 g de produit après séchage final. On broie finement ce produit brut et on le mélange soigneusement avec 200 ml 20 d'une solution aqueuse de carbonate de sodium à 2%. On filtre le matériau non dissous, on lave à l'eau et on sèche en étuve à 60°C, obtenant ainsi 20,8 g de 3-carbométhoxybenzaldiacétate qu'on ne soumet pas à une purification plus poussée.

La CCM indique que le produit a une pureté supérieure à 99%.

30 c) On chauffe au reflux, au bain-marie, pendant une heure, 23,8 g de 3-carbométhoxybenzaldiacétate, 50 ml d'éthanol, 50 ml d'eau distillée et 5 ml d'acide sulfurique concentré. On dilue le mélange réactionnel à l'eau (300 ml) et on extrait à l'éther diéthylique. On lave l'extrait organique à l'eau, à l'aide d'une solution aqueuse de 35 bicarbonate de sodium et enfin à l'eau jusqu'à neutralité des lavages. On sèche l'extrait sur sulfate de sodium anhydre, on filtre et on évapore le filtrat. On obtient ainsi une huile presque incolore qu'on sèche dans un dessiccateur sous vide pendant encore 2 heures. On obtient 11,40 g de 3-formylbenzoate de méthyle. L'huile solidifie 40 au repos à température ambiante, fournissant un produit solide blanc.

la CCM (éther de pétrole/dichlorométhane/acétone 6/3/1 vol/vol/vol) indique que le produit a une pureté supérieure à 99%. Le produit a un point de fusion de 51-53°C.

d) On agite à 50°C, pendant 4 heures, 20,5 g de 4-hydroxyacétophénone, 25 g de 3-formylbenzoate de méthyle, 250 ml d'éthanol et 250 ml d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 10%. La CCM (chloroforme/méthanol (9/1) + acide acétique à 1%) indique que la condensation a été menée à bonne fin. On laisse refroidir le mélange réactionnel qu'on abandonne à température ambiante pendant une nuit.

En acidifiant avec précaution à l'aide d'acide chlorhydrique concentré on obtient un produit solide jaune pâle qu'on filtre, lave soigneusement à l'eau jusqu'à neutralité des lavages, puis sèche dans une étuve sous vide à 100°C. On obtient ainsi 22,9 g de 3-carboxy-4'-hydroxychalcone. La CCM et la chromatographie gaz-liquide indiquent toutes deux que le produit a une pureté d'au moins 99%. Le composé a un point de fusion de 273-276°C.

Exemple 2

On agite à 60°C, pendant 5 heures, 16,32 g de 4-hydroxyacétophénone (p.f. 111-113°C), 18,0 g de 4-carboxybenzaldéhyde (p.f. 245-247°C), 180 ml d'éthanol et 180 ml d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 10%. On laisse refroidir le mélange réactionnel qu'on abandonne ensuite à température ambiante pendant une nuit. En acidifiant avec précaution à l'aide d'acide chlorhydrique concentré on obtient un produit solide jaune pâle qu'on filtre, lave une fois à l'éthanol puis à l'eau jusqu'à neutralité des lavages. On sèche le produit solide à poids constant sur un bain de vapeur (Rendement: 23,6 g) on dissout dans un mélange éthanol/chloroforme chaud, on filtre, on réduit la solution à 400 ml environ par ébullition, puis on laisse refroidir pendant une nuit. On obtient un produit solide jaune pâle qu'on filtre, lave au méthanol et sèche dans une étuve sous vide à 80°C (Rendement: 13,3 g). La CCM (chloroforme/méthanol/acide acétique 89/10/1 vol/vol/vol) et la chromatographie gaz-liquide (5' OV-17 à 1%, t = 240°C) indiquent toutes deux que le produit a une pureté d'au moins 99%. La 4-carboxy-4'-hydroxy-chalcone ainsi obtenue a un point de fusion de 300-301,5°C.

Exemple 3

a) On ajoute une solution de 8,8 g d'hydroxyde de sodium et 11,35 g d'acide chloracétique (excès de 20%) dans 110 ml d'eau distillée à 13,6 g de 4-hydroxy acétophénone et on chauffe la solution résultante sur bain d'huile, sous agitation magnétique, pendant 8,5

heures. A intervalles de temps réguliers, on mesure le pH qu'on maintient entre 8 et 9 par addition d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium suivant les besoins. La CCM (éther de pétrole/dichlorométhane/acétone 6/3/1 vol/vol/vol) indique que la réaction est terminée à 60% environ, mais on arrête le chauffage au reflux, car la réaction ne progresse plus. On acidifie le mélange réactionnel chaud par un excès d'acide chlorhydrique concentré et on filtre le produit solide blanc qu'on lave à l'eau et sèche (Rendement: 12,45 g). On dissout ce produit dans une solution aqueuse de carbonate de sodium à 5% et on lave plusieurs fois à l'acétate d'éthyle. On acidifie la couche aqueuse à l'acide chlorhydrique, on filtre le produit solide qu'on lave à l'eau et sèche (Rendement: 10,2 g). On cristallise ce produit dans l'acétate d'éthyle, obtenant ainsi 9,8 g de 4-carboxyméthoxy-acétophénone que la CCM (chloroforme/méthanol/acide acétique 89/10/1 vol/vol/vol) indique être pure à 99%. Le produit a un point de fusion de 183-185°C.

b) On introduit 7,76 g de 4-carboxyméthoxyacétophénone et 4,80 g de m-tolualdéhyde dans un ballon de 250 ml à fond rond muni d'un agitateur magnétique et d'un réfrigérant à reflux, et on chauffe sur un bain d'huile. On ajoute 50 ml d'éthanol et 50 ml d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 10% et, tout en agitant, on porte le mélange à 30°C, température à laquelle le mélange solidifie. La CCM indique que la réaction s'est déroulée à 70% environ. On ajoute 100 ml d'un mélange éthanol/eau (1/1), on porte le mélange à 60°C, et on secoue soigneusement pendant 15 minutes. Une cristallisation a lieu en refroidissant et on filtre le produit solide qu'on lave avec un peu d'eau et essore à sec. On cristallise le produit dans du méthanol contenant 10% d'une solution aqueuse de carbonate de sodium à 1%. On filtre les aiguilles cristallines blanches, on lave avec un peu d'eau, on lave soigneusement à l'éther diéthylique et on sèche sous vide à 70°C. Rendement: 7,0 g. On obtient une seconde récolte de 1,6 g à partir des liqueurs-mères. La CCM (n-butanol/ammoniaque 10/1 vol/vol) indique que le produit a une pureté supérieure à 99%. La chromatographie gazeuse (5', colonne de OV-17 à 1% à 240°C) indique également une pureté supérieure à 99%. Le sel de sodium de la 4'-carboxyméthoxy-3-méthyl-chalcone ainsi obtenu a un point de fusion de 315-318°C.

Exemple 4

On dissout 15,52 g de 4-carboxyméthoxy acétophénone et 12,00 g de 4-carboxy-benzaldéhyde dans 70 ml d'une solution aqueuse d'hydro-

xyde de sodium à 10% et on abandonne à la température ambiante pendant 16 heures. On ajoute un volume égal de méthanol et on filtre le précipité solide qu'on lave soigneusement au méthanol et sèche (Rendement: 23,8 g). On dissout ce produit dans une quantité minimale d'
 5 eau chaude (120 ml) et on ajoute un volume égal de méthanol. Il y a cristallisation et, une fois froid, on filtre le produit, on le lave soigneusement au méthanol et on sèche à poids constant. On obtient 13,8 g du sel disodique de la 4-carboxy-4'-carboxyméthoxy-chalcone.
 La CCM (acétate d'éthyle/méthanol/triéthylamine à 30% 70/20/40 vol/vol/vol) indique que le produit a une pureté supérieure à 99%; p.f. =
 10 $\geq 360^{\circ}\text{C}$.

On convertit un échantillon du sel disodique en l'acide libre qui a un point de fusion de 313-314°C.

Exemple 5

15 a) A 24,4 g de 4-hydroxybenzaldéhyde on ajoute une solution de 17,6 g d'hydroxyde de sodium et 22,7 g d'acide chloracétique dans 150 ml d'eau distillée, et on chauffe la solution résultante au reflux. Au bout d'une heure, le pH de la solution est tombé à 7 et on ajoute encore 1 g d'hydroxyde de sodium. Après avoir chauffé au reflux pendant encore 2 heures, on ajoute encore 1 g d'hydroxyde de sodium. La CCM (chloroforme/méthanol/acide acétique 89/10/1) indique que la réaction est terminée à 80% environ, de sorte qu'on continue à chauffer au reflux pendant encore 2 heures. On acidifie la solution chaude à l'acide chlorhydrique concentré; le produit cristallise au refroidissement. On filtre le produit solide, on lave à l'eau et on sèche: rendement = 22,2 g. On cristallise le produit dans l'acétate d'éthyle puis dans un mélange chloroforme/méthanol. On obtient 11,6 g de 4-carboxyméthoxybenzaldéhyde que la CCM indique avoir une pureté supérieure à 99%. Le produit a un point de fusion de 203-204°C.

30 b) On dissout 9,75 g de 4-carboxyméthoxy-acétophénone et 9,0 g de 4-carboxyméthoxy-benzaldéhyde dans 100 ml d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 5% et on abandonne pendant 16 heures à la température ambiante. On filtre le précipité solide qu'on lave soigneusement au méthanol et sèche à poids constant: rendement = 18,0 g.

35 On dissout ce matériau dans 230 ml d'eau, on filtre et on ajoute un volume égal de méthanol. Il y a cristallisation. On filtre le produit solide qu'on lave au méthanol et sèche: rendement = 14,0 g. On répète cette purification, obtenant ainsi 11,8 g de produit. La CCM (acétate d'éthyle/méthanol/triéthylamine à 30% 70/20/40 vol/vol/vol) indique que le produit a une pureté supérieure à 99%. Le sel disodique de

la 4,4'-di-(carboxyméthoxy)-chalcone ainsi obtenu a un point de fusion de 275-276°C.

Exemple 6

On dissout 15,52 g de 4-carboxyméthoxy acétophénone et 13,1 g de 3-formyl benzoate de méthyle dans 80 ml d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 10%, on abandonne à température ambiante pendant 16 heures, puis on porte à 50°C pendant 30 minutes. On ajoute un volume égal de méthanol, on filtre le précipité solide qu'on lave soigneusement au méthanol et sèche. On obtient ainsi 18,4 g de produit qu'on dissout dans une quantité minimale d'eau chaude et on dilue la solution limpide à 200 ml à l'aide de méthanol. Il y a cristallisation. Une fois froid, on filtre le produit qu'on lave soigneusement au méthanol et sèche à poids constant. Rendement: 12,1 g. La CCM (acétate d'éthyle/méthanol/triméthylamine à 30% 70/20/40 vol/vol/vol) indique que le produit a une pureté supérieure à 99%. Le sel disodique de la 3-carboxy-4'-carboxyméthoxy-chalcone ainsi obtenu a un point de fusion supérieur à 360°C. La teneur en eau (Karl Fischer) est de 4,9%; un rapport molaire composé/eau 1/1 donnerait une teneur en eau de 4,64%. Comme, lorsqu'on continue à sécher à 110°C sous le vide de la trompe à eau, la teneur en eau ne diminue pas, le produit contient probablement une molécule d'eau de cristallisation.

On convertit un échantillon de ce sel disodique en l'acide libre. Le point de fusion du diacide est de 296-298°C (avec décomposition).

Exemple 7

a) On prépare une solution de 220 g de nitrate d'ammonium cérique (qualité technique) dans 250 ml d'eau distillée à 38°C, et on en ajoute la moitié à 27,6 g de benzène-1,4-diméthanol finement broyé et on fait tourbillonner le mélange. Lorsque la réaction se produit, la température s'élève jusqu'à 57°C et la couleur sombre disparaît. On ajoute le restant de l'oxydant peu à peu, en maintenant la température juste au-dessous de 60°C. Lorsque la réaction est terminée, on refroidit le mélange réactionnel, on neutralise à l'aide d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 10% et on filtre. On extrait la solution par 2 x 125 ml d'éther de pétrole (éb. 60-80°C)/éther diéthylique (4/1), puis on extrait la couche aqueuse, trois fois, au chloroforme. On réunit les extraits chloroformiques, on lave une fois à l'aide d'une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium, on sèche sur sulfate de sodium anhydre, on filtre, on évapore dans un évaporateur rotatif et on sèche: rendement = 18,5 g. On cristallise ce produit dans le toluène, dans un réfrigérateur, obtenant ainsi

12 g de cristaux blancs d'alcool 4-formyl benzyllique, que la CCM indique avoir une pureté supérieure à 99%. Le produit a un point de fusion de 39-41°C.

b) A un mélange de 8,16 g d'alcool 4-formyl-benzyllique et 11,64
5 g de 4-carboxyméthoxy-acétophénone on ajoute 150 ml d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 5% et on agite la solution à température ambiante. Un produit solide précipité et, au bout de 10 minutes, le mélange devient trop épais pour qu'on puisse l'agiter, de sorte qu'on ajoute encore 50 ml d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 5%. Après avoir agité le mélange réactionnel pendant 3 heures, on le laisse reposer pendant une nuit. On filtre le produit solide qu'on lave trois fois à l'aide d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 5%, fait bouillir avec 300 ml de méthanol, filtre, lave au méthanol et sèche; rendement: 18,0g. On dissout ce produit dans 200 ml
10 d'eau chaude et on filtre la solution, on réduit à 140 ml environ par ébullition, et on laisse refroidir. On filtre le produit solide obtenu, on lave au méthanol et sèche; rendement: 9,3 g. La CCM (acétate d'éthyle/méthanol/triméthylamine à 30% 7/2/4 vol/vol/vol) indique que ce produit a une pureté supérieure à 99%. Le sel monosodique
15 de la 4'-carboxyméthoxy-4-hydroxyméthyl-chalcone ainsi obtenu a un point de fusion supérieur à 360°C (décomposition à partir de 326°C environ). L'acide libre correspondant a un point de fusion de 203-204°C.

Exemple 8
20 a) On dissout 30 g de 3-fluoro-4-méthoxyacétophénone dans 250 ml de benzène sec. Dans un récipient séparé on prépare une solution de 115 g de bromure d'aluminium dans 350 ml de benzène. On filtre cette solution afin d'éliminer les impuretés insolubles, puis on l'ajoute à la solution ci-dessus. Lorsque la réaction exothermique initiale a cessé, on chauffe le mélange réactionnel au reflux pendant 2 heures. Au bout de ce temps, la CCM indique que la réaction est terminée.

On reprend le mélange réactionnel en le versant avec précaution, en agitant, sur 300 ml d'eau glacée. Lorsque tout le mélange a été
35 refroidi, on verse le mélange résultant, à deux couches, dans une ampoule à décanter et on ajoute 200 ml d'acétate d'éthyle. On lave la couche organique, trois fois, à l'eau, on sèche sur sulfate de sodium anhydre et on évapore dans un évaporateur rotatif, obtenant ainsi 20,8 g d'un produit solide jaune pâle. On dissout ce produit
40 solide dans la quantité minimale d'acétate d'éthyle et on traite par

du charbon activé. On réduit le volume de la solution ainsi obtenue à 50 ml environ, par ébullition, puis on ajoute 100 ml de benzène et on réduit à nouveau le volume de la solution à 50ml. Le produit cristallise en refroidissant. On filtre, on lave deux fois au benzène et on sèche sous vide à 70°C, obtenant ainsi 19,6 g de 3-fluoro-4-hydroxyacétophénone cristalline incolore que la CCM indique être pure; p.f. 130-132°C.

On dissout 18 g de 3-fluoro-4-hydroxyacétophénone dans une solution de 11,5 g d'hydroxyde de sodium dans 200 ml d'eau. On ajoute, à 10 la solution, 12,5 g d'acide chloracétique, puis on chauffe le mélange au reflux. On chauffe le mélange au reflux pendant 2 heures, après quoi la CCM indique une réaction à 60%. On vérifie également le pH de la solution, qui se révèle être bas (environ 7). C'est pourquoi on ajoute 0,5 g d'hydroxyde de sodium au mélange réactionnel et continue 15 à chauffer au reflux pendant 10 heures au bout desquelles la CCM indique toujours une réaction à 60%. C'est pourquoi on reprend le mélange réactionnel.

On refroidit le mélange réactionnel à température ambiante et on l'extract trois fois à l'acétate d'éthyle afin de séparer la substance de départ aux fins de recyclage. On acidifie la couche aqueuse à pH 1 à l'acide chlorhydrique concentré, on recueille le précipité solide qu'on lave trois fois à l'eau et sèche sous vide, à 70°C, obtenant ainsi 14,05 g d'un produit solide jaune pâle que la CCM indique avoir une pureté de 96 à 97%.

25 On dissout le produit dans l'acétate d'éthyle, on traite par du charbon activé et on filtre. La cristallisation a lieu lorsqu'on réduit le volume du filtrat. On filtre les cristaux qu'on lave à l'acétate d'éthyle froid et sèche sous vide à 70°C, obtenant ainsi 10g d'un produit solide cristallin incolore que la CCM indique avoir une pureté supérieure à 99%. La 3-fluoro-4-carboxyméthoxy-acétophénone ainsi obtenue a un point de fusion de 170-173°C.

b) On dissout 10 g de 3-fluoro-4-carboxyméthoxy acétophénone et 7,1 g de 4-carboxybenzaldéhyde dans une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 10%. On assure une dissolution rapide en agitant fortement et, au bout de 90 secondes environ, le mélange réactionnel solidifie.

On laisse le produit solide reposer jusqu'au lendemain, et on le porte à 60°C pendant une heure. A chaud, on ajoute 200 ml de méthanol au mélange réactionnel, en agitant, et on laisse la suspension résultante refroidir. Lorsqu'elle est froide, on recueille le précipité,

on lave au méthanol et on sèche sous vide à 60°C, obtenant ainsi 13,6 g d'un produit solide jaune.

On redissout ce produit solide dans la quantité minimale d'eau et on filtre. A la solution encore chaude on ajoute avec précaution 5 une quantité suffisante de méthanol pour faire précipiter tout le produit (environ 4 à 5 fois la quantité d'eau).

Une fois froid, on recueille le produit solide, on lave au méthanol et on sèche sous vide à 60°C, obtenant ainsi 10,1 g d'un produit cristallin jaune pâle que la CCM indique être pur. Le sel disodique de la 4-carboxy-3'-fluoro-4'-carboxyméthoxy chalcone ainsi obtenu a un point de fusion supérieur à 350°C.

Exemple 9

On dissout 10 g de 3-fluoro-4-hydroxyacétophénone et 9,4 g de 4-carboxybenzaldéhyde dans 120 ml d'une solution aqueuse d'hydroxyde 15 de sodium à 10%, et on fait dissoudre en agitant fortement. On abandonne le mélange réactionnel pendant une nuit et, le lendemain matin, on le porte à 60°C pendant une heure. Puis on refroidit le mélange réactionnel et on l'acidifie à pH 1 à l'aide d'acide chlorhydrique concentré. On recueille le précipité solide, on lave soigneusement à 20 l'eau et on sèche sous vide à 70°C, obtenant ainsi 15,1 g d'un produit solide jaune pâle.

On recristallise ce produit solide dans un mélange chloroforme/méthanol (1/4), obtenant ainsi un produit cristallin jaune pâle qu'on lave au méthanol froid et sèche sous vide à 60°C, ce qui fournit 25 10,1 g de 4-carboxy-3'-fluoro-4'-hydroxychalcone.

La CCM indique que ce produit est pur; p.f. 272-274°C (décomp.).

Exemple 10

a) On dissout 16,3 g de 4'-carboxyméthoxy-4-hydroxyméthyl chalcone (cf. exemple 7) et 6,27 g d'anhydride succinique dans 30 ml de 30 pyridine anhydre et on chauffe la solution au bain-marie pendant 90 minutes. La CCM indique que la réaction a été menée à bonne fin.

On verse le mélange réactionnel froid sur un mélange eau glacée/acide chlorhydrique (excès) et on filtre le précipité solide, on le lave à l'eau à neutralité, puis on le sèche; rendement: 21,0 g. On traite ce 35 produit par le charbon activé et on recristallise dans un mélange chloroforme/méthanol; on filtre le produit solide qu'on lave au méthanol et sèche; rendement: 17,2 g. La CCM indique qu'il y a toujours présence d'une impureté qui n'est pas éliminée par d'autres cristallisations, de sorte qu'on effectue une chromatographie sur colonne, 40 comme suit: on dissout 16,5 g du produit dans un mélange chloroforme/

méthanol, on ajoute 33 g de gel de silice 60 et on évapore le mélange à sec. On l'introduit dans une colonne de silice sèche (660 g) et on élue à l'aide d'un mélange chloroforme/méthanol (8/2) contenant 1% d'acide acétique. On réunit les fractions pures qu'on évapore et sèche. On obtient 14,7 g de 4'-carboxyméthoxy-4-β-carboxypropionyloxy-méthyl-chalcone ayant un point de fusion de 190-192°C. La chromatographie gazeuse indique que le produit a une pureté supérieure à 99%.

5 b) On broie finement 12,44 g de 4'-carboxyméthoxy-4-β-carboxy-propionyloxy-méthylchalcone qu'on met en suspension dans 20 ml d'eau distillée. On agite la suspension à l'aide d'un agitateur magnétique et on ajoute goutte à goutte 30 ml d'une solution aqueuse de carbonate de sodium à 10%. On ralentit la vitesse d'addition vers la fin, au fur et à mesure que la réaction ralentit. On obtient une solution louche qu'on filtre et on ajoute de l'acétone jusqu'à ce que la précipitation soit totale. On filtre le produit solide, on le lave à l'acétone et on séche à poids constant; rendement: 12,2 g. La CCM indique que le produit a une pureté supérieure à 99%. Le sel disodique de la 4'-carboxyméthoxy-4-β-carboxypropionyloxyméthyl-chalcone ainsi obtenu a un point de fusion supérieur à 360°C (avec décomposition à partir de 333°C).

Exemple 11

a) On dissout 32,4 g d'hydroxyde de sodium et 41,9 g d'acide chloracétique dans 368 ml d'eau distillée. On ajoute cette solution à 50 g de 3-hydroxyacétophénone et on chauffe la solution résultante 25 au reflux, sur un bain d'huile. Au bout de 3 heures de réaction, le pH est de 6 environ. On ajoute encore 2 g d'hydroxyde de sodium afin d'amener le pH à 9 environ et on chauffe ensuite la solution au reflux pendant encore 8 heures. La CCM effectuée sur le mélange réactionnel refroidi (pH 8) indique que la réaction a été effectuée à 80% environ, puis on reprend le mélange réactionnel comme suit: On réchauffe le mélange réactionnel qu'on acidifie goutte à goutte à l'aide d'acide chlorhydrique concentré. On filtre le précipité solide, on lave soigneusement à l'eau et on séche à 80°C dans une étuve sous vide; rendement: 54,9 g. On dissout le produit solide dans une solution aqueuse de carbonate de sodium à 5% et on lave plusieurs fois à l'acétate d'éthyle. On acidifie la couche aqueuse basique, on lave à l'eau et on séche à 80°C dans une étuve sous vide; rendement: 46,8 g. On dissout le produit brut dans l'acétate d'éthyle chaud, on traite par du charbon activé, on concentre et on laisse cristalliser à 0°C. 35 40 On obtient un produit solide cristallin blanc; rendement de la pré-

mière récolte: 29,0 g; rendement de la seconde récolte: 5,0 g. La 3-carboxyméthoxyacétophénone ainsi obtenue a un point de fusion de 121-123°C.

b) On mélange 15,52 g de 3-carboxyméthoxyacétophénone, 13,1 g de 4-carboxybenzaldéhyde et 80 ml de solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 10% dans un ballon conique de 250 ml et on agite à température ambiante pendant 30 secondes. Le mélange réactionnel solidifie au bout de ce laps de temps très court. La CCM effectuée sur un échantillon indique que la réaction a été effectuée à 90% environ. On chauffe et agite le produit de réaction sur un bain-marie pendant 5 minutes et on ajoute 100 ml de méthanol. On agite et chauffe le mélange pendant encore 10 minutes, puis on refroidit. On filtre le produit solide, on lave au méthanol et on sèche à poids constant dans une étuve sous vide; rendement: 26,0 g. On dissout ensuite ce produit dans un volume minimum d'eau chaude (environ 175 ml), on filtre sur un papier n° 44 et on ajoute du méthanol (environ 350 ml) jusqu'à précipitation. On refroidit le mélange résultant à température ambiante, en agitant, puis on le maintient à 0°C pendant une nuit. Par filtration, on obtient des cristaux jaunes qu'on lave soigneusement au méthanol et sèche à poids constant dans une étuve sous vide; rendement de la première récolte: 17,2 g. La CCM indique que le produit est pur. Le sel disodique de la 4-carboxy-3'-carboxyméthoxy-chalcone ainsi obtenu a un point de fusion supérieur à 360°C.

Exemple 12

On introduit 15,52 g de 4-carboxyméthoxyacétophénone et 9,60 g de p-tolualdéhyde dans un ballon de 500 ml à fond rond muni d'un agitateur magnétique et d'un réfrigérant à reflux. On ajoute 100 ml d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 5% et on agite le mélange résultant à température ambiante jusqu'à ce qu'une précipitation se produise. On ajoute encore 50 ml de solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 5% et on agite le mélange réactionnel pendant 2 heures à température ambiante. Au bout de ce temps, la CCM indique que la réaction a été effectuée à 50% environ. Après addition d'encore 50 ml de solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 5%, on porte le mélange réactionnel à 60°C pendant 30 minutes, après quoi la CCM indique l'absence totale de substances de départ. Enfin, on refroidit le mélange réactionnel, on filtre le précipité solide qu'on lave à l'eau et presse jusqu'à ce qu'il soit sec. On dissout le produit solide dans un mélange eau chaude/méthanol (2/1) contenant 500 mg de carbonate de sodium et on filtre à chaud. Après concentration et refroi-

dissement on obtient, après filtration et lavage à l'eau, 14 g de la première récolte sous la forme d'un produit solide blanc. Il s'agit du sel monosodique de la 4-méthyl-4'-carboxyméthoxy-chalcone. La CCM indique que le produit a une pureté supérieure à 99%. Le composé a un point de fusion supérieur à 360°C. L'acide libre correspondant a un point de fusion de 196-197°C.

Exemple 13

On dissout 17,46 g de 4-carboxyméthoxy-acétophénone et 13,5 g de 2-carboxy-benzaldéhyde recristallisé dans 75 ml de solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 10%; pour cela, il faut chauffer jusqu'à 50°C environ. Au bout de 45 minutes à température ambiante, la CCM indique que la réaction n'est pas terminée. On porte le mélange réactionnel à 50°C pendant 4 heures et on l'abandonne à température ambiante pendant une nuit. On filtre le précipité, on lave à l'aide d'un peu de méthanol, puis on lave soigneusement à l'aide d'alcool dénaturé industriel (A.D.I.).

Après séchage à 80°C dans une étuve sous vide, on obtient 20,1 g de produit. La CCM indique que ce produit a une pureté de 98%. On le broie finement, on le met en suspension dans 30 ml de méthanol contenant un granule d'hydroxyde de sodium, on filtre, on lave soigneusement à l'A.D.I. et on sèche; rendement: 18,4 g. La CCM indique que ce produit a une pureté supérieure à 99%. Le pH d'une solution aqueuse à 10% est de 9,8. Après encore un lavage à l'A.D.I., le pH d'une solution aqueuse à 10% est de 7,2. Le produit a un point de fusion supérieur à 360°C. Il s'agit bien du sel disodique de la 2-carboxy-4'-carboxyméthoxy-chalcone cherché.

Exemple 14

a) A 24,4 g de 3-hydroxybenzaldéhyde on ajoute une solution de 17,6 g d'hydroxyde de sodium et 22,7 g d'acide chloracétique dans 150 ml d'eau distillée et on chauffe la solution résultante au reflux pendant une heure. Le pH de la solution est de 8 environ; c'est pourquoi on ajoute encore 1 g d'hydroxyde de sodium. On continue à chauffer au reflux et on surveille le pH à intervalles de temps réguliers, en ajoutant de l'hydroxyde de sodium par portions de 1 g au fur et à mesure des besoins. Le temps de réaction total est de 8 heures au bout desquelles le pH est de 9 et la CCM indique que la réaction a été effectuée à 80% environ. On laisse le mélange réactionnel refroidir pendant une nuit, puis on le lave à l'acétate d'éthyle afin d'éliminer les substances de départ, jusqu'à ce que les lavages soient incolores. En acidifiant avec précaution avec de l'acide chlorhydri-

que concentré, on obtient un précipité de couleur brunâtre qu'on filtre, lave bien à l'eau et sèche à poids constant dans une étuve sous vide; rendement: 21,6 g de produit brut.

On cristallise le produit brut dans l'acétate d'éthyle, obtenant 5 ainsi 17,8 g d'une première récolte sous la forme de cristaux de couleur chamois pâle. La CCM indique que ce produit a une pureté supérieure à 99%. Le produit, qui a un point de fusion de 124-126°C, est le 3-carboxyméthoxy-benzaldéhyde.

b) A 10,8 g de 3-carboxyméthoxybenzaldéhyde et 11,64 g de 4-10 carboxyméthoxyacétophénone on ajoute, en agitant constamment, 60 ml de solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 10%. On agite le mélange réactionnel pendant 30 minutes à température ambiante, puis on l'abandonne à température ambiante pendant une heure au cours de laquelle un produit solide jaune précipite. Comme la CCM indique qu'il 15 ne reste qu'une très petite quantité de substance de départ, on reprend le mélange réactionnel en le diluant à l'aide de 60 ml de méthanol, puis on filtre, on lave le solide filtré au méthanol et on sèche à poids constant dans une étuve sous vide; rendement: 17 g. Un second lot de produit (7 g) d'un autre essai, présentant des ca-20 ractéristiques identiques à la CCM, est mélangé avec le lot ci-dessus et on dissout le lot résultant (24 g) dans 100 ml d'eau chaude. On ajoute 200 ml de méthanol, et le produit cristallise au refroidissement. On filtre les cristaux, on lave bien au méthanol et on sèche à poids constant dans une étuve sous vide, obtenant ainsi 13,3 g d'
25 une première récolte.

La CCM indique que le produit a une pureté supérieure à 99%. Le composé a un point de fusion supérieur à 350°C et un pH de 7,6 (en solution à 10%). Le composé est bien le sel disodique de la 3,4'-dicarboxyméthoxychalcone cherché.

30 Exemple 15

On dissout 15 g du sel disodique de la 2-carboxy-4'-carboxyméthoxy-chalcone (cf. exemple 13) dans 250 ml d'eau distillée, on acidifie à pH 1 à l'aide d'acide chlorhydrique concentré et on porte la suspension résultante à 60°C sur un bain-marie pendant 30 minutes. 35 On lave le précipité blanc, plusieurs fois, à l'eau jusqu'à neutralité des lavages, puis on sèche à 50°C dans une étuve sous vide; rendement: 13,39 g. On réunit ce produit au produit d'un essai de lactonisation similaire, obtenant ainsi au total 22,6 g.

On dissout la lactone brute dans 600 ml de mélange acétate d'éthyle/méthanol (2/1 vol/vol) en agitant et en chauffant. On filtre

la solution louche et on concentre jusqu'à ce qu'il y ait cristallisation. On filtre le précipité blanc, on lave à l'acétate d'éthyle et on sèche à poids constant à 50°C dans une étuve sous vide. Rendement de la première récolte: 20,5 g. La CCM indique que la première récolte est pure. Le spectre de RMN indique la présence de méthanol, probablement comme solvant de cristallisation. On l'élimine avec succès en séchant ensuite dans une étuve sous vide à 110°C.

Le produit obtenu, qui est la γ -lactone de la 2'-carboxy-4'-carboxyméthoxy-chalcone a un point de fusion de 184-186°C.

10 Exemple 16

On met 15,52 g de 4-carboxyméthoxyacétophénone et 10,88 g de 3-méthoxybenzaldéhyde en suspension dans 40 ml de méthanol. On ajoute 40 ml de solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 10%, en agitant fortement, puis on continue à agiter jusqu'à obtention d'une solution 15 limpide.

On abandonne le mélange réactionnel à la température ambiante pendant 5 heures, au bout desquelles la CCM indique que la réaction a été effectuée à 70% environ. On porte le mélange réactionnel à 60°C afin de redissoudre le précipité solide et on abandonne le mélange 20 pendant encore 2 heures au bout desquelles la CCM indique que la réaction a été effectuée à 80%.

On refroidit le mélange réactionnel et on filtre le produit solide qu'on lave deux fois au méthanol froid, puis sèche à poids constant dans une étuve sous vide à 70°C. On obtient 18,1 g d'un produit 25 solide amorphe jaune pâle. On dissout ce produit solide dans 100 ml d'eau à 70-80°C, on filtre et on laisse refroidir le filtrat. Il y a cristallisation et on filtre les cristaux qu'on lave deux fois à l'eau froide et sèche à poids constant dans une étuve sous vide à 70°C. On obtient 17,2 g d'un produit cristallin jaune pâle. Il s'agit du 30 sel de sodium de la 3-méthoxy-4'-carboxyméthoxy-chalcone, p.f. 283-285°C. La CCM indique que le produit a une pureté supérieure à 99%.

Exemple 17

On mélange 15,52 g de 4-carboxyméthoxy-acétophénone (cf. exemple 3) et 10,88 g de p-anisaldéhyde avec 85 ml de méthanol et 85 ml 35 de solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 10%, et on chauffe le mélange réactionnel au reflux pendant 3 heures. Le produit précipite au cours du temps de réaction, mais on maintient l'agitation magnétique. Au bout des 3 heures de réaction, la CCM (acétate d'éthyle/méthanol/triméthylamine aqueuse à 30% 7/2/4/ vol/vol/vol) indique 40 que la réaction a été effectuée à 70%. On laisse refroidir le mélange

réactionnel, on filtre le précipité solide qu'on lave à l'eau froide et sèche dans une étuve sous vide à 60°C. On purifie le produit solide en le dissolvant dans 600 ml d'eau chaude, en le filtrant et en concentrant la solution à 450 ml environ. On laisse ensuite cristalliser pendant une nuit. On filtre le produit solide cristallin, on lave à l'eau froide et on sèche à poids constant dans une étuve sous vide à 70°C. On obtient une première récolte de 15,0 g de 4-méthoxy-4'-carboxyméthoxy-chalcone monosodique. La CCM (acétate d'éthyle/méthanol/sol. aqueuse de triméthylamine à 30% 7/2/4 vol/vol/vol) indique qu'elle a une pureté supérieure à 99%; p.f. 342-343°C.

On convertit une partie du sel de sodium en l'acide libre correspondant, aux fins de caractérisation; p.f. 194-195°C. Le spectre de RMN confirme la structure de l'acide.

Exemple 18

a) On ajoute une solution de 26,4 g d'hydroxyde de sodium et 34,05 g (excès de 20%) d'acide chloracétique dans 330 ml d'eau distillée à 49,8 g de 4-hydroxy-3-méthoxy-acétophénone et on chauffe le mélange résultant au reflux sur un bain d'huile pendant 9 heures, sous agitation magnétique. On surveille le pH à intervalles de temps réguliers, et on le maintient entre 8 et 9 en ajoutant de la solution d'hydroxyde de sodium. La CCM (chloroforme/méthanol/acide acétique 94/5/1 vol/vol/vol) indique que la réaction a alors été effectuée à 80% environ. Le rendement n'est pas amélioré après avoir chauffé pendant encore 2 heures. On refroidit le mélange réactionnel, on l'introduit dans une ampoule à décanter et on le lave à l'acétate d'éthyle afin d'éliminer la substance de départ n'ayant pas réagi. On acidifie la couche aqueuse à l'acide chlorhydrique et on filtre le précipité obtenu qu'on lave à l'eau jusqu'à neutralité des lavages, puis on sèche dans une étuve sous vide à 80°C, obtenant ainsi 39,89 g de produit brut. On le recristallise dans un mélange méthanol/acétate d'éthyle, obtenant ainsi une première récolte de 22,0 g de cristaux blancs de 4-carboxyméthoxy-3-méthoxyacétophénone. On obtient une seconde récolte de 7 g en concentrant ensuite la liqueur-mère. La CCM indique que la première récolte a une pureté supérieure à 99% (p.f. 153-155°C) tandis que la seconde récolte contient environ 5% d'impuis-
retés.

b) On dissout 11,7 g de 4-carboxyméthoxybenzaldéhyde dans 80 ml de solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 10% et on ajoute 17,92 g de 4-carboxyméthoxy-3-méthoxyacétophénone sous agitation magnétique. Au bout de 10 minutes d'agitation à température ambiante, un produit

solide jaune précipite et la CCM indique que la réaction a été effectuée à environ 50%. On ajoute encore 1 g de 4-carboxyméthoxybenzaldéhyde et on agite le mélange réactionnel pendant encore 2 heures à température ambiante, après quoi la réaction a été effectuée à 60% environ. On ajoute ensuite 100 ml de méthanol au mélange réactionnel, en agitant soigneusement. On filtre le produit solide, on lave au méthanol et on sèche à poids constant dans une étuve sous vide à 80°C, obtenant ainsi 15,0 g d'une première récolte; p.f. supérieur à 300°C. On obtient une seconde récolte de 8 g en ajoutant de l'éthanol à la liqueur-mère. La CCM indique que la première récolte est de la 4-carboxy-4'-carboxyméthoxy-3'-méthoxychalcone disodique ayant une pureté supérieure à 99%, tandis que la seconde récolte est principalement constituée par des impuretés, identifiées comme sel disodique de l'acide téréphthalique.

On convertit 1 g du sel disodique en l'acide libre correspondant en le dissolvant dans de l'eau et en acidifiant à l'acide chlorhydrique; p.f. 278-280°C. La CCM (acétate d'éthyle/triméthylamine aqueuse/méthanol) indique que l'acide libre a une pureté supérieure à 99%.

Exemple 19

a) On porte 15,2 g de 4-hydroxy-3-méthoxybenzaldéhyde, 19,4 g de 4-carboxyméthoxyacétophénone (cf. exemple 3) et 100 ml de solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 10% à une température de 70°C, sous azote, pendant 3 heures, au bout desquelles la CCM (acétate d'éthyle/eau/triméthylamine à 30%/éthanol) indique qu'il n'y a plus de réaction. On additionne le mélange réactionnel d'une petite quantité de méthanol suivie de 600 ml d'éthanol, obtenant ainsi un précipité qu'on filtre, lave à l'éthanol et sèche, ce qui fournit 9,4 g d'une première récolte. On dilue ensuite la liqueur-mère à l'éthanol, ce qui fournit 7,5 g d'une seconde récolte. La CCM indique que les deux récoltes ne contiennent qu'une petite quantité d'impureté. Le produit ainsi obtenu est la 4-hydroxy-3-méthoxy-4'-carboxyméthoxy chalcone disodique cherchée qui a une couleur rouge-brique.

b) On dissout 12,0 g du sel disodique dans une quantité minimale d'eau, obtenant ainsi une solution rouge foncé. On ajoute lentement de l'acide chlorhydrique dilué, en agitant, jusqu'à ce que la couleur rouge de la solution vire au jaune-orangé pâle. On filtre le diacide qui a éventuellement précipité et on concentre le filtrat jusqu'à ce qu'il y ait cristallisation. On filtre la première récolte de produit obtenue, on lave à l'éthanol et on sèche à poids constant dans une étuve sous vide à 100°C; rendement: 10,4 g. La CCM (acétate d'éthyle/

méthanol/triméthylamine éthanolique à 30% 7/2/4 vol/vol/vol) indique que cette première récolte est pure. La 4-hydroxy-3-méthoxy-4'-carboxyméthoxy-chalcone monosodique ainsi obtenue a un point de fusion supérieur à 360°C.

5 Exemple 20

a) On chauffe un mélange de 100 g de 4-hydroxy-butanoate de sodium et 2 litres d'acide sulfurique concentré à 2% dans le méthanol au reflux, pendant 4 heures, sous agitation magnétique. On refroidit le mélange réactionnel et, tout en agitant, on ajoute une quantité suffisante de bicarbonate de sodium pour porter le pH à 7-8 environ. On filtre le précipité de sels sodiques qu'on lave à l'aide de 500 ml d'éther diéthylique et on ajoute les lavages au filtrat méthanolique initial. On concentre les liquides organiques totaux, en filtrant chaque fois qu'il y a des soubresauts. Lorsque tout le solvant a été éliminé, il reste 65 g d'un liquide jaune pâle limpide qu'on conserve à l'état sec sur tamis moléculaire de type 4A. Le produit est du 4-hydroxybutanoate de méthyle.

b) On mélange 25 g de 4-hydroxybutanoate de méthyle avec 47,5 g de chlorure de toluène sulfonyle et 250 ml de pyridine sèche à 5°C et on maintient à cette température pendant 17 heures au bout desquelles on verse le mélange réactionnel sur 2 litres d'eau glacée. On obtient ainsi une huile qu'on extrait à l'éther diéthylique. On lave l'extrait éthéré à l'aide de 500 ml d'acide chlorhydrique 6N afin d'éliminer l'excès de pyridine, puis on lave à neutralité à l'aide d'une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium. Par concentration de la couche organique on obtient 32,5 g d'une huile jaune qu'on dissout dans l'éther diéthylique, traite au charbon décolorant et filtre. On concentre le filtrat, obtenant ainsi 30,5 g d'une huile jaune pâle qui cristallise lentement à 5°C. La CCM (éther de pétrole/dichlorométhane/acétone 6/3/1 vol/vol/vol) indique que le produit est pur. Le 4-(p-toluenesulfonyl)butanoate de méthyle ainsi obtenu a un point de fusion de 23°C.

c) On fait réagir 12,2 g de 4-hydroxyacétophénone, en milieu anhydre, avec 5,8 g d'hydrure de sodium (dispersion à 50% dans l'huile) dans 70 ml de diméthyl formamide séché sur tamis moléculaire de type 4A. A la solution ainsi obtenue on ajoute 24 g de 4-(p-toluenesulfonyl)butanoate de méthyle dans 20 ml de diméthylformamide sec, en 10 minutes. Lorsque l'addition est terminée, on porte le mélange réactionnel à 60°C pendant 6 heures au bout desquelles la CCM (éther de pétrole/dichlorométhane/acétone 6/3/1 vol/vol/vol) indique que la

réaction a été effectuée à 80% environ. Après refroidissement, on amène le pH à 1 en ajoutant avec précaution de l'acide chlorhydrique dilué, puis on extrait le mélange réactionnel par l'éther diéthylique. On lave l'extrait éthéré à l'aide d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 10% afin d'éliminer toute substance phénolique de départ. 5 Après lavage à l'eau afin d'éliminer tout matériau basique, on sèche la solution éthérée sur sulfate de sodium anhydre. On élimine ensuite le solvant, ce qui fournit 20,5 g d'une huile marron pâle qu'on hydrolyse en chauffant à 60°C pendant 30 minutes avec 30 ml d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 10% et 30 ml d'éthanol. La CCM indique que l'hydrolyse a été menée à bonne fin. On acidifie le mélange réactionnel à l'acide chlorhydrique dilué; on filtre le précipité solide qu'on lave à l'eau et sèche à poids constant dans une étuve sous vide à 60°C, obtenant ainsi 15,5 g de produit. On le cristallise dans un mélange acétate d'éthyle/éthanol, ce qui donne des cristaux jaunes qu'on filtre, lave à l'acétate d'éthyle et sèche dans une étuve sous vide à 60°C. On obtient ainsi une première récolte de 9,3 g. On obtient une seconde récolte de 3,2 g de cristaux jaunes par concentration des liqueurs-mères. La CCM (chloroforme/méthanol/ 20 acide acétique 94/5/1 vol/vol/vol) indique que les deux récoltes ont une pureté supérieure à 99%. La 4-carboxy-propionoxyacétophénone ainsi obtenue a un point de fusion de 154-155°C.

d) On met 12,2 g de 4-carboxypropionoxyacétophénone en suspension dans 60 ml d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 10% 25 et on ajoute 8,24 g de 4-carboxybenzaldéhyde. On agite le mélange réactionnel pendant 1 heure à température ambiante, puis on dilue à 250 ml avec de l'éthanol. On obtient un précipité qu'on filtre, lave bien à l'éthanol, puis sèche à poids constant dans une étuve sous vide à 70°C. On obtient 18,2 g de 4-carboxy-4'-carboxypropionoxy 30 chalcone disodique jaune pâle. La CCM indique que le produit est pur. On dissout ce sel disodique amorphe dans une quantité minimale d'eau chaude, on filtre la solution et on ajoute lentement de l'éthanol au filtrat, tout en faisant tourbillonner. On obtient un produit solide cristallin qu'on filtre, lave à l'éthanol et sèche à 70°C dans une 35 étuve sous vide, ce qui fournit 12,5 g du sel disodique; p.f. supérieur à 330°C (déc.). La CCM (acétate d'éthyle/méthanol(triméthylamine aqueuse à 30%) indique que le produit a une pureté supérieure à 99%.

On prépare l'acide libre correspondant, de la manière habituelle; p.f. 261-262°C.

Exemple 21

a) On dissout 9,0 g de 4-carboxyméthoxy benzaldéhyde (cf. exemple 5) et 8,2 g d'acide 4-acétylbenzoïque dans 50 ml de solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 10% et on agite la solution à température ambiante pendant 2,25 heures. On ajoute 150 ml d'éthanol; on filtre le précipité solide obtenu, on lave à l'éthanol et sèche, ce qui fournit 16,9 g de 4'-carboxy-4'-carboxyméthoxy chalcone disodique. On convertit ce sel disodique en l'acide en le dissolvant dans de l'eau, en acidifiant la solution à l'acide chlorhydrique concentré, en filtrant le produit solide obtenu, en lavant à l'eau et en séchant, obtenant ainsi 15,1 g de produit. La CCM indique la présence d'environ 7% d'impuretés polaires dont on élimine la majeure partie en chauffant le produit solide au reflux avec du méthanol, en filtrant et en séchant le produit solide non dissous, le rendement étant de 11,9 g. La CCM indique alors que le produit a une pureté de 98% environ. On dissout le produit solide dans le diméthyl formamide, puis on filtre la solution et on l'évapore à petit volume. On ajoute 200 ml de méthanol. On filtre le précipité solide, on lave au méthanol et sèche, obtenant ainsi 8,0 g de produit que la CCM indique avoir une pureté supérieure à 99%. La 4'-carboxy-4-carboxyméthoxy-chalcone ainsi obtenue a un point de fusion de 312-314°C.

b) On met 14,0 g du diacide obtenu en a) ci-dessus en suspension dans 20 ml de méthanol et on ajoute peu à peu, en agitant, une solution de 3,435 g d'hydroxyde de sodium dans 28 ml d'eau distillée. Afin d'empêcher l'épaississement et d'obtenir une solution finale, il est nécessaire d'ajouter encore 32 ml d'eau distillée. On filtre la solution et on ajoute 200 ml de méthanol au filtrat. On obtient un précipité solide qu'on filtre, lave au méthanol et sèche; rendement: 5,9 g. On ajoute 500 ml d'éthanol au filtrat et on obtient 6,6 g d'une seconde récolte de produit qu'on traite de la même manière que la première récolte. La CCM indique que les deux récoltes ont une pureté supérieure à 99%. Le produit ainsi obtenu est de la 4'-carboxy-4-carboxyméthoxy-chalcone disodique qui a un point de fusion supérieur à 360°C.

Exemple 22

a) On introduit 60 g de p-toluène sulfonate d'éthyle dans un ballon tricol de 1 litre à fond rond et on ajoute 320 ml d'anhydride acétique. On refroidit à -5°C la solution obtenue et on ajoute 50 ml d'acide sulfurique concentré, lentement, à une vitesse telle que la température ne dépasse pas 15°C. Lorsque tout l'acide a été ajouté,

on refroidit le mélange réactionnel à -5°C et on ajoute une solution de 65 g de trioxyde de chrome dans 300 ml d'anhydride acétique, à une vitesse telle que la température ne s'élève pas au-dessus de 4°C. Lorsque l'addition est terminée, on abandonne le mélange réactionnel à 5°C pendant 30 minutes puis on le verse, tout en agitant, sur 4 litres d'un mélange de glace et d'eau. On abandonne la solution huileuse verte pendant 12 à 15 heures au cours desquelles il y a cristallisation. On filtre le produit solide, on le reprend dans 300 ml d'éther diéthylique et on lave la solution à l'aide d'une solution aqueuse de carbonate de sodium à 2% jusqu'à ce que la solution aqueuse ne présente plus de coloration, trois lavages étant nécessaires. On séche la solution éthérée sur sulfate de sodium anhydre, puis on évapore, obtenant ainsi 51,0 g de produit solide cristallin que la CCM (éther de pétrole (éb. 60-80°C)/dichlorométhane/acétone 6/3/1 vol/vol/vol) indique être pur. Ce produit est le 4-éthyl-sulfonyl benzal diacétate.

b) On introduit 12,64 g de 4-éthyl sulfonyl benzal diacétate dans un ballon de 500 ml à fond rond, on ajoute 100 ml d'éthanol et 100 ml d'acide sulfurique aqueux à 10%, puis on chauffe pendant 45 minutes. On obtient une solution marron qu'on évapore à environ 1/2 volume, puis on ajoute 150 ml de solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 10%. On additionne ensuite la solution basique de 4-carboxyméthoxyacétophénone et on agite le mélange afin de dissoudre rapidement. On chauffe le mélange réactionnel sur un bain de vapeur pendant 3 heures, puis on refroidit et on ajoute 500 ml de méthanol afin de faire précipiter le produit. On essore le précipité, on l'essore jusqu'à ce qu'il soit sec, et on lave cinq fois au méthanol, obtenant ainsi un filtrat limpide. Après séchage sous vide à 110°C, on obtient 16,8 g d'un produit solide amorphe jaune pâle que la CCM (acétate d'éthyle/méthanol/triméthylamine aqueuse à 30% 7/2/4 vol/vol/vol) indique avoir une pureté de 90% environ. On dissout ce produit dans environ un litre d'eau chaude, on filtre et refroidit, ce qui provoque la cristallisation. On filtre les cristaux qu'on lave à l'eau froide et séche dans une étuve sous vide à 110°C, ce qui fournit 14,1 g d'un produit solide cristallin jaune pâle que la CCM (acétate d'éthyle/méthanol/triméthylamine à 30% 7/2/4 vol/vol/vol) indique avoir une pureté supérieure à 99%. Ce produit est la 4'-carboxyméthoxy-4-sulfochalcone qui a un point de fusion supérieur à 360°C.

On prépare le diacide correspondant en dissolvant le sel disodique dans l'eau, en ajoutant de l'acide chlorhydrique dilué et en

filtrant le précipité solide. On lave à l'eau et sèche dans une étuve sous vide à 100°C. Le diacide a un point de fusion supérieur à 360°C.

Exemple 23

a) On dissout 30,4 g de 3-méthoxy-4-hydroxybenzaldéhyde dans 120 ml de diméthyl formamide et on ajoute lentement à la solution résultante, tout en agitant, 9,2 g d'hydrure de sodium (dispersion à 50% dans l'huile), en ajoutant une quantité supplémentaire de diméthyl formamide afin de maintenir les réactifs en solution. Après avoir refroidi le mélange réactionnel à température ambiante, on ajoute une solution de 24,6 g de chloracétate d'éthyle dans le diméthylformamide et on continue à agiter à température ambiante pendant 3 jours au bout desquels la CCM (éther de pétrole (éb. 60-80°C)/ dichlorométhane/acétone 6/3/1/) indique que la réaction a été effectuée à au moins 85%. On acidifie ensuite le mélange réactionnel par l'acide chlorhydrique dilué, puis on extrait à l'éther diéthylique. On lave l'extrait organique, une fois, à l'aide de 500 ml de solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 10% et trois fois à l'aide de, chaque fois, 300 ml d'eau distillée, puis on sèche sur sulfate de sodium anhydre. On élimine le solvant. On obtient un produit solide jaune qu'on lave à l'éther de pétrole afin d'éliminer toutes traces d'huile de la dispersion d'hydrure de sodium. On sèche le produit solide à poids constant dans un dessicateur sous vide, ce qui fournit 22,4 g de 4-carbéthoxyméthoxy-3-méthoxybenzaldéhyde, p.f. 65-66,5°C. La CCM indique que le produit a une pureté supérieure à 99%.

b) On mélange 15,4 g de 4-carbéthoxyméthoxy-3-méthoxybenzaldéhyde et 56 ml de solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 10% et on ajoute 15 ml de méthanol. On ajoute ensuite de l'eau, jusqu'à obtention d'une solution limpide. On additionne cette solution de 4-carboxyméthoxy-acétophénone (cf. exemple 3) et on laisse reposer le mélange réactionnel pendant une nuit. On ajoute encore 10 ml de solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 10% afin que le mélange réactionnel reste alcalin. Au bout d'encore 24 heures à température ambiante, la CCM (acétate d'éthyle/méthanol(triméthylamine aqueuse à 30% 7/2/4 vol/vol/vol) indique que la réaction a été effectuée à 85% environ.

On introduit le mélange réactionnel dans un ballon conique et on dilue à l'éthanol jusqu'à ce qu'il y ait précipitation. On filtre le précipité qu'on lave bien à l'éthanol et sèche à poids constant dans une étuve sous vide; on obtient 22,8 g de produit. La CCM indique que le produit a une pureté de 95% environ. On le cristallise dans un mélange méthanol/eau, obtenant ainsi une première récolte de 19,5 g

de produit qui, après séchage à poids constant dans une étuve sous vide à 80°C a une pureté supérieure à 99%. Le produit à un point de fusion supérieur à 360°C (décomposition à partir de 240°C). Il s'agit de la 4,4'-di(carboxyméthoxy)-3-méthoxychalcone disodique.

5 On convertit un échantillon de ce sel disodique en le diacide correspondant, en acidifiant une solution aqueuse du sel à l'aide d'acide chlorhydrique dilué, en filtrant le précipité obtenu, en lavant ce dernier à l'eau et en séchant dans une étuve sous vide à 80°C. Le diacide ainsi obtenu a un point de fusion de 210-211°C
10 (décomposition).

On convertit également le sel disodique en l'ester diméthylique correspondant, en opérant comme suit: On mélange 20 mg du sel disodique et 2 gouttes d'acide acétique avec 1 ml de diméthyl sulfoxyde et on obtient une solution en chauffant. Après refroidissement, on ajoute 15 un excès de diazométhane et, une fois la réaction terminée, on détruit le diazométhane n'ayant pas réagi en ajoutant une goutte d'acide acétique. L'ester diméthylique obtenu après reprise du mélange réactionnel a une pureté de 99%.

Exemple 24

20 On ajoute 1,64 g d'acide 4-acétylbenzoïque et 1,50 g de 4-carboxybenzaldéhyde à une solution de 1,0 g d'hydroxyde de sodium et 20 ml d'éthanol aqueux à 90%. On agite le mélange réactionnel, au reflux, pendant 2 heures; on filtre le produit solide qu'on lave soigneusement à l'éthanol et sèche. Le rendement est de 2,1 g. La CCM 25 (acétate d'éthyle/méthanol(triméthylamine aqueuse à 30% 7/2/4 vol/vol/vol) indique que la substance obtenue contient environ 80% du produit cherché. On purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice, obtenant ainsi 1,10 g de 4,4'-dicarboxychalcone disodique ayant une pureté de 99%. Elle a un point de fusion supérieur à 360°C.

30 On convertit un échantillon de ce sel disodique en l'acide libre correspondant, en opérant de la manière habituelle. Il a également un point de fusion supérieur à 360°C.

La présente invention a également pour objet une composition pharmaceutique contenant, à titre de principe actif, un ou plusieurs 35 composés suivant la présente invention, en mélange avec un véhicule pharmaceutique solide ou liquide.

Comme exemples de compositions solides à administrer par voie orale on citera des comprimés, des pilules, des poudres dispersables et des granules. Dans ces compositions solides, l'un des nouveaux 40 composés suivant l'invention est mélangé avec au moins un diluant

inerte comme le carbonate de calcium, l'amidon, l'acide alginique ou le lactose. Les compositions peuvent également comprendre, comme il est de pratique courante, des substances supplémentaires et autres que des diluants inertes, par exemple des agents lubrifiants comme le 5 stéarate de magnésium.

Pour l'administration par voie orale, on peut également présenter les composés sous la forme de compositions liquides, par exemple d'émulsions, solutions, suspensions, sirops et élixirs pharmaceutiquement acceptables contenant des diluants couramment utilisés en 10 technique pharmaceutique, comme l'eau et la paraffine liquide. Outre des diluants inertes, ces compositions peuvent également contenir des adjuvants comme des agents mouillants, des agents de mise en suspension, ainsi que des agents édulcorants et aromatisants.

Pour l'administration par voie orale, les compositions suivant 15 la présente invention peuvent être présentées sous forme de gélules en matériau absorbable, comme la gélatine, contenant un dérivé suivant l'invention, avec ou sans addition de diluants ou excipients.

Pour l'administration par voie parentérale, les compositions suivant l'invention peuvent être présentées sous forme de solutions, 20 suspensions ou émulsions stériles aqueuses ou non aqueuses. Comme exemples de solvants ou milieux de mise en suspension non aqueux, on citera le propylène glycol, le polyéthylène glycol, des huiles végétales comme l'huile d'olive, ainsi que des esters organiques injectables comme l'oléate d'éthyle. Ces compositions peuvent également con- 25 tenir des adjuvants, par exemple des agents mouillants, émulsionnans et dispersants. On peut les stériliser, par exemple par filtration sur filtres retenant les bactéries, par incorporation d'agents stérilisants dans les compositions, par irradiation ou par chauffage. On peut également les présenter sous la forme de compositions solides 30 stériles qu'on peut dissoudre dans de l'eau stérile ou autre milieu injectable stérile immédiatement avant utilisation.

Pour l'administration par voie topique, les compositions suivant la présente invention peuvent être présentées sous la forme de lotions, de crèmes, de pâtes, de pommades et de liniments.

35 Le pourcentage de principe actif dans les compositions suivant la présente invention est variable, mais il est nécessaire qu'il constitue une proportion telle qu'on puisse obtenir une dose appropriée pour l'effet thérapeutique souhaité. D'une façon générale, les préparations suivant la présente invention doivent être administrées 40 par voie orale ou parentérale à l'homme à raison de 1 à 1000 mg et,

de préférence, de 10 à 500 mg de principe actif par jour.

Les exemples non limitatifs suivants sont donnés à titre d'illustration de compositions pharmaceutiques suivant l'invention.

Exemple 25

5 On prépare des comprimés de 250 mg contenant:

3-carboxy-4'-hydroxychalcone	50 mg
amidon	100 mg
lactose	95 mg
stéarate de magnésium	5 mg

10 Exemple 26

On prépare des comprimés de 500 mg contenant:

4,4'-dihydroxychalcone disodique	100 mg
amidon	150 mg
lactose	240 mg
stéarate de magnésium	10 mg

Exemple 27

On prépare des comprimés de 500 mg contenant:

4-carboxy-3'-fluoro-4'-carboxy-méthoxychalcone disodique	100 mg
amidon	190 mg
lactose	200 mg
stéarate de magnésium	10 mg

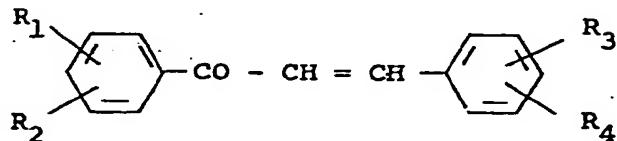
20

25

En raison des propriétés pharmaceutiques anti-inflammatoires et anti-allergiques des composés de l'invention, les compositions décrites aux exemples 25 à 27 sont administrables par voie orale à l'homme pour le traitement d'états inflammatoires et allergiques ainsi que pour le traitement d'ulcères du tube digestif.

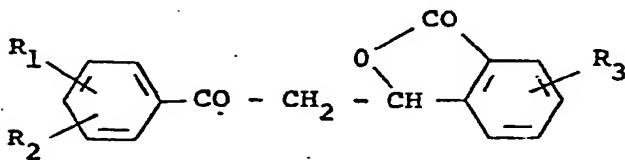
REVENDICATIONS

1. Composés répondant aux formules générales:



et

5



dans lesquelles:

R_1 représente un groupe hydroxyle, acide carboxylique ou acide sulfonique ou un radical carboxyalcoxy ou sulfoalcoxy;

R_2 et R_3 , qui peuvent être identiques ou différents, représentent des atomes d'hydrogène ou d'halogène, des groupes hydroxyle ou des radicaux alcoxy; et

R_4 représente un radical alcoyle, hydroxyalcoyle, alcoxy, carboxy-alcoxy, sulfoalcoxy ou carboxyalcoylcarbonyloxyalcoyle ou un groupe acide carboxylique ou acide sulfonique,

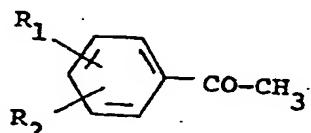
15 les composés de formule (Ia) contenant au moins un groupe acide carboxylique ou acide sulfonique; ainsi que les sels minéraux et organiques non toxiques des composés contenant au moins un groupe acide carboxylique ou acide sulfonique.

2. Composé suivant la revendication 1, qui est la 3-carboxy-4'-hydroxychalcone, la 4-carboxy-4'-hydroxychalcone, la 4'-carboxy-méthoxy-3-méthylchalcone, la 4-carboxy-4'-carboxyméthylchalcone, la 4,4'-di-(carboxyméthoxy)-chalcone, la 3-carboxy-4'-carboxyméthoxy-chalcone, la 4'-carboxyméthoxy-4-hydroxyméthylchalcone, la 4-carboxy-3'-fluoro-4'-carboxyméthoxychalcone, la 4-carboxy-3'-fluoro-4'-hydroxychalcone, la 4'-carboxyméthoxy-4 β -carboxypropionyloxyméthyl chalcone, la 4-carboxy-3'-carboxyméthoxychalcone, la 4-méthyl-4'-carboxyméthoxychalcone, la 2-carboxy-4'-carboxyméthoxychalcone, la 3,4'-di(carboxyméthoxy)-chalcone, la γ -lactone de 2-carboxy-4'-carboxyméthoxy- γ -chalcone, la 3-méthoxy-4'-carboxyméthoxychalcone, la 4-méthoxy-4'-carboxy-méthoxychalcone, la 4-carboxy-4'-carboxyméthoxy-3'-méthoxychalcone, la 4-hydroxy-3-méthoxy-4'-carboxyméthoxychalcone, la 4-carboxy-4'-carboxypropionyloxyméthylchalcone, la 4'-carboxy-4-carboxyméthoxychalcone, la 4'-carboxy-4-sulfochalcone, la 4,4'-di(carboxyméthoxy)-3-

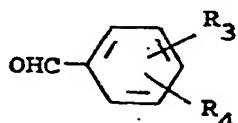
méthoxychalcone ou la 4,4'-dicarboxychalcone.

3. Procédé de préparation de composés suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'on condense un dérivé d'acétophénone répondant à la formule générale:

5



dans laquelle R_1 et R_2 ont les significations définies à la revendication 1, avec un aldéhyde répondant à la formule générale:



10 dans laquelle R_3 et R_4 ont les significations définies à la revendication 1, après quoi, lorsqu'on obtient un produit contenant un groupe carboxyle, on lactonise éventuellement ce produit.

4. Procédé suivant la revendication 3, caractérisé en ce qu'on effectue la lactonisation en présence d'une base forte.

5. Procédé suivant la revendication 3 ou 4, caractérisé en ce qu'on effectue la condensation en milieu aqueux ou hydro-organique.

15 6. Procédé suivant l'une quelconque des revendications 3 à 5, caractérisé en ce que, lorsqu'on obtient un produit dans lequel R_4 représente un radical hydroxyalcoyle, on fait réagir ce produit avec un dérivé réactif d'un acide alcane-dicarboxylique afin d'obtenir le 20 composé carboxyalcoylcarbonyloxyalcoylé correspondant.

7. Procédé suivant l'une quelconque des revendications 3 à 6, caractérisé en ce qu'on fait réagir le produit avec une base organique ou minérale non toxique afin d'obtenir le sel correspondant.

25 8. Composition pharmaceutique utilisable notamment pour le traitement des états inflammatoires et allergiques ainsi que des ulcères au tube digestif, caractérisée en ce qu'elle contient, à titre de principe actif, au moins un composé suivant la revendication 1 en association avec un diluant ou véhicule solide ou liquide pharmaceutiquement acceptable.